

Requested document:

[JP62294650 click here to view the pdf document](#)

Biphenyl hydroxamic acids

Patent Number: ☐ [US4728670](#)

Publication date: 1988-03-01

Inventor(s): HASLANGER MARTIN F (US); VARMA RAVI K (US); GORDON ERIC M (US)

Applicant(s): SQUIBB & SONS INC (US)

Requested Patent: ☐ [JP62294650](#)

Application
Number: US19860870565 19860604


Priority Number(s): US19860870565 19860604

IPC Classification:

EC Classification: [C07C275/64](#)

Equivalents: CA1292005, ☐ [DE3718450](#), ☐ [FR2599739](#), ☐ [GB2191194](#), ☐ [IT1205123](#),
JP8002858B

Abstract

Biphenyl hydroxamic acids are provided having the structure  wherein m is 1 to 7, X is S, O or NH, R is H, lower alkyl, aryl, aralkyl or cycloalkyl and R1 is H, lower alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, alkanoyl or aroyl. These compounds are inhibitors of DELTA 5-lipoxygenase and as such are useful as antiallergy agents.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - I2

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-294650

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)12月22日

C 07 C 125/065
A 61 K 31/27A B F
A C D

6785-4H

7330-4C ※審査請求 未請求 発明の数 2 (全8頁)

⑮ 発明の名称 ビフェニルヒドロキサム酸類

⑯ 特 願 昭62-140732

⑰ 出 願 昭62(1987)6月3日

優先権主張 ⑱ 1986年6月4日 ⑲ 米国(US) ⑳ 870565

⑳ 発 明 者 マーティン・フレデリック・ハスランジャー アメリカ合衆国ニュージャージー、リツジウッド、ウエスト・グレン・アベニュー 53番

㉑ 発 明 者 ラビ・カンナジコピラコム・バーマ アメリカ合衆国ニュージャージー、ベル・ミード、ディア・ラン・ドライブ 293番

㉒ 出 願 人 イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国ニュージャージー州08543-4000、プリンストン、ローレンスビループリンストンロード (番地の表示なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

最終頁に続く

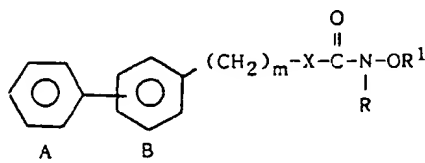
明 細 書

1. 発明の名称

ビフェニルヒドロキサム酸類

2. 特許請求の範囲

1. 式、



(式中、mは1～7、XはS、OまたはNH、RはH、低級アルキル、アリール、アラルキルまたはシクロアルキル、およびR¹はH、低級アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、アルカノイルまたはアロイルであつて、フェニル環基Aおよびフェニル環基Bは非置換または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、ヒドロキシアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノもしくはカルボキシで置換されていてよく、また(CH₂)_mは1または2個の低級アルキル置換基を有していてもよい)

で示される化合物またはその立体異性体。

2. XがOである前記第1項記載の化合物。

3. XがNHである前記第1項記載の化合物。

4. XがSである前記第1項記載の化合物。

5. フェニル環基Aがフェニル環基Bに対しパラ位にある前記第1項記載の化合物。

6. R¹がHである前記第1項記載の化合物。

7. Rが低級アルキルである前記第1項記載の化合物。

8. N' - { [1,1'-ビフェニル-4-イル] メチル } - N³ - ヒドロキシ - N³ - メチル尿素である前記第1項記載の化合物。

9. ヒドロキシメチルカルバミン酸・[1,1'-ビフェニル] - 4-イルメチルエステルである前記第1項記載の化合物。

10. 有効量の前記第1項記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩およびこれらの医薬的に許容しうる塩体から成ることを特徴とする哺乳動物のアレルギー症抑制用組成物。

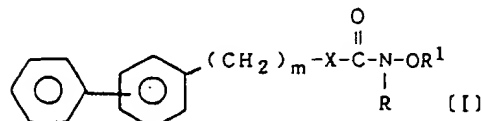
3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はビフェニルヒドロキサム酸類、更に詳しくは、 Δ^5 -リボキシジェナーゼの抑制剤であつて、たとえば抗アレルギー剤としておよび気管支喘息の治療に有用な、ビフェニル基を含有するヒドロキサム酸類に関する。

発明の構成と効果

本発明に係る化合物は下記式〔I〕で示され、その全ての立体異性体を包含する。



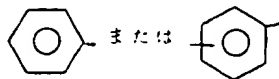
〔式中、 m は1～7、 X はS、OまたはNH、 R はH、低級アルキル、アリール、アラルキルまたはシクロアルキル、および R^1 はH、低級アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、アルカノイルまたはアロイルである〕

すなわち、本発明化合物としては下記タイプの化合物が包含される。

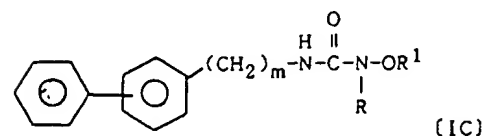
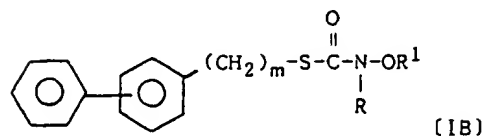
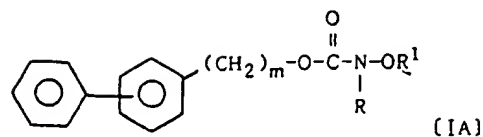
ヘキシル、ヘプテル、4,4-ジメチルペンテル、オクテル、2,2,4-トリメチルペンテル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、およびこれらの各種分枝鎖異性体、並びにかかる基のハロ置換基(F、Br、ClまたはIなど)または CF_3 、アルコキシ置換基、アリール置換基、アルキル-アリール置換基、ハロアリール置換基、シクロアルキル置換基またはアルキルシクロアルキル置換基を有するものが挙げられる。

「シクロアルキル」としては、炭素数3～12、好ましくは3～8の飽和環式炭化水素基が包含され、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプテル、シクロオクテル、シクロデシルおよびシクロドデシルが挙げられ、これらの基は1または2個のハロゲン、1または2個の低級アルキル基および/または1または2個の低級アルコキシ基で置換されていてもよい。

「アリール」、「Ar」、



または



本明細書でそれ自体または他の基の一部として用いる各種語句および記号の定義は、以下の通りである。

「低級アルキル」または「アルキル」としては炭素数12以下、好ましくは1～8の直鎖および分枝鎖基の両方が包含され、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ネオブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソ

とは、環部に6～10個の炭素を有するモノ環式またはジ環式芳香族基を指称し、たとえばフェニル、ナフチル、置換フェニルまたは置換ナフチル〔フェニル環またはナフチル環の置換基としては1または2個の低級アルキル基、1または2個のハロゲン(Cl、BrおよびI)、1または2個の低級アルコキシ、ヒドロキシアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはカルボキシ基であつてよい〕が挙げられる。

「アラルキル」、「アリール-アルキル」または「アリール-低級アルキル」とは、上記低級アルキル基のアリール置換基を有するもの(たとえばベンジル)を指称する。

「アルカノイル」または「アロイル」とは、低級アルキル基がカルボニル基に結合またはアリール基がカルボニル基に結合したものを指称する。

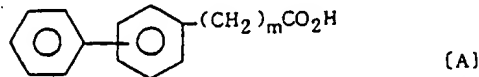
「ハロゲン」または「ハロ」とは、塩素、臭素、弗素または碘素を指称し、塩素が好ましい。

「 $(\text{CH}_2)_m$ 」としては、ノルマル鎖に1～7個の炭素を有する直鎖または分枝鎖基が包含される。

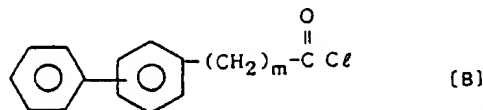
前記式〔I〕の本発明化合物にあつて、XがNHまたはO、mが1、Rがアルキル、R¹が低級アルキル、および2つのフェニル環基が互いにパラ位にある化合物が好ましい。

各種の本発明化合物は、以下に説明する手順に従つて製造することができる。

XがNHである本発明化合物〔IC〕は、出発物質として式：



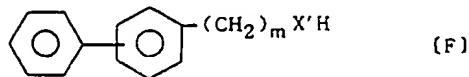
のビフェニルアルキルカルボン酸を用い、以下の手順で製造される。すなわち、ビフェニルアルキルカルボン酸〔A〕をベンゼンまたは他の溶剤（たとえばクロロホルムまたはジクロロメタン）に溶解した溶液を塩化オキサリルおよび少量のジメチルホルムアミドで処理して、式：



の酸クロリドを形成し、これを塩化メチレンに溶

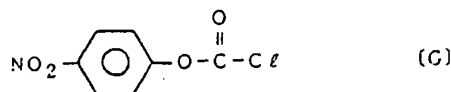
のヒドロキサム酸を形成する。

XがOまたはSである本発明化合物〔IA〕および〔IB〕は、出発物質として式：

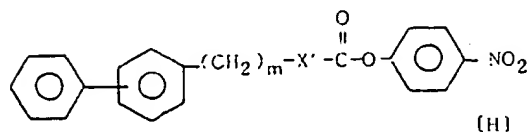


(X'はOまたはS)

のビフェニルアルカノールまたはビフェニルアルカンチオールを用い、以下の手順で製造される。すなわち、ビフェニルアルカノールまたはビフェニルアルカンチオール〔F〕を塩化メチレン中のトリエチルアミンなどの有機塩基の存在下、式：

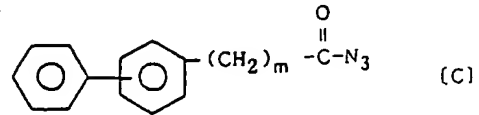


の4-ニトロベンジルクロホルメートで処理して、式：

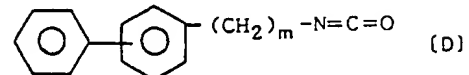


解し、水中のナトリウムアジドおよび

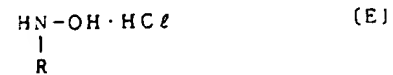
(n-C₄H₉)₄⁺N⁻SO₄⁻で処理して、式：



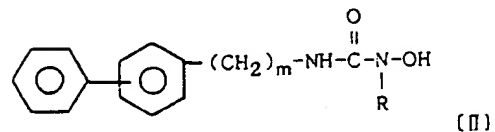
の化合物を形成する。化合物〔C〕を1,2-ジメトキシエタンに溶解し、N₂下加熱して式：



のイソシアネートを形成し、これをN₂雰囲気中トリエチルアミンおよびテトラヒドロフランの存在下、式：



のヒドロキシルアミン塩酸塩で処理して、式：



のビフェニル化合物を形成する。次いでビフェニル化合物〔H〕をN₂下トリエチルアミンおよびテトラヒドロフランの存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩〔E〕で処理して、X'がOの場合本発明化合物〔IA〕およびX'がSの場合本発明化合物〔IB〕を形成する。

本発明化合物〔I〕はΔ⁵-リポキシジェナーゼ抑制剤であつて、大食細胞のロイコトリエンC₄形成を防止する〔サメルソン、B巻、Science、vol. 220、568～575頁、(1983年)参照〕。本発明化合物をヒトまたは動物に投与すれば、レアギン性または非レアギン性のアレルギーを治療することができる。喘息の治療が好ましいが、ロイコトリエン類が過敏症の嚚理伝達物質と考えられるアレルギーも治療することができる。たとえば、アレルギー鼻炎、食物性アレルギーおよびジニア疹などの症状並びに喘息、気管支喘息および喘息性気管支炎の治療に本発明化合物を用いることができる。

治療にあつて、有効かつ実質上非毒性量の本

発明化合物を用いる。

本発明化合物は、かかる疾患に置されやすい公知の各種哺乳動物（たとえばヒト、ネコ、イヌ等）に、約1～1000mg/Kg、好ましくは約1～500mg/Kg、特に好ましくは2～250mg/Kgの用量範囲の有効量で経口、非経口または噴霧投与することができ、これらは1日1回または2～4回に分けて投与される。

本発明化合物(I)の1種または混合物の単位用量当たり、約5～500mgを含有する剤形（たとえば錠剤、カプセル剤、溶液剤、懸濁液剤または噴霧剤）に、活性物質を用いることができる。それらは通常の方法で、医薬用として一般に用いられている生理学的に許容しうるビヒクルもしくは担体、賦形剤、結合剤、安定化剤、芳香剤等と調剤することができる。また、上述の如く本発明化合物の一部は、本発明の他の化合物の中間体としても役立つ。

次に挙げる実施例は、本発明の好ましい具体例である。他に特別の指示がなければ、全ての温度

は℃で示す。

実施例1

$N' - [(1, 1' - \text{ビフェニル} - 4 - \text{イル}) \text{メチル}] - N^3 - \text{ヒドロキシ} - N^3 - \text{メチル尿素}$ の製造：
A. 4-ビフェニルアセチルアジド

乾燥ベンゼン中の4-ビフェニル酢酸（8.48g、40ミリモル）の懸濁液を氷浴で冷却および攪拌し、塩化オキサリル（5.0ml、57.5ミリモル）を加えた後、乾燥ジメチルホルムアミド（0.5ml）の乾燥ベンゼン溶液を加える。激しいガス発生がおさまった後、得られる溶液を室温で30分間攪拌する。次いでこれを蒸発し、減圧乾燥（オイルポンプ、30以下）して、4-ビフェニルアセチルクロリドを固体で得る（9.3g、100%以下）。これを特性決定せずに反応に供する。この酸クロリドを CH_2Cl_2 （400ml）に溶解し、氷浴で攪拌し、水（120ml）中のナトリウムアジド（3.9g、60ミリモル）および $(n-Bu)_4N^+H^-SO_4^-$ （1.0g）の溶液を加える（J.R. ブライスターおよびW.E. ウィマン著、Synthesis、

38頁（1983年）参照）。次いで混合物を氷浴で激しく攪拌する。45分後 CH_2Cl_2 層を分離し、水および塩水で洗い、乾燥（無水 $MgSO_4$ ）し、減圧蒸発（25°以下にて、加温しないように注意）して、標記化合物を固体で得る（8.5g、90.4%）。IRスペクトル（Nujol）により、 2273cm^{-1} に弱ピーク（ $N=C=O$ ）および 2140cm^{-1} に極強ピーク（ N_3 ）が認められる。かかる化合物はTLC（シリカゲル、EtOAc/ヘキサン＝1：1）においてたつた1つのスポットが示され、それ以上の特性決定せずに次工程に使用する。

B. 4-ビフェニルアセチルイソシアネート

乾燥1,2-ジメトキシエタン（250ml）中の上記A化合物（8.48g、35.7ミリモル）の溶液を窒素雰囲気下、100°の浴中で20分間加熱し、その間激しいガス発生が起り、次いでおさまる。室温に冷却（氷浴使用）後、該溶液のIRスペクトルによると、 2140cm^{-1} のピーク（ N_3 ）はなく、存在するピークは 2280cm^{-1}

（強、 $N=C=O$ ）、 1446cm^{-1} および 1355cm^{-1} （弱）で、飽和 $C=O$ および NH のピークはなかった。この標記化合物溶液を次工程に使用する。

C. $N' - [(1, 1' - \text{ビフェニル} - 4 - \text{イル}) \text{メチル}] - N^3 - \text{ヒドロキシ} - N^3 - \text{メチル尿素}$

上記イソシアネート溶液を窒素下氷浴で冷却および攪拌し、乾燥THF（50ml）中の $\text{CH}_3\text{NH}\cdot\text{OH}\cdot\text{HCl}$ （5.05g、60ミリモル）および Et_3N （11.04ml、80ミリモル）の懸濁液を加える。この不均質反応混合物を氷浴で5.0分、室温で20時間激しく攪拌する。存在する固体を濾取し、THF、水およびTHFで洗い、乾燥して3.2gの無色固体（A）を得る。母液を減圧濃縮し、固体の洗液と混和し、10%塩酸で酸性化する。得られる固体を濾過して単離し、水洗し、乾燥して5.5gの無色固体（B）を得る。（水性母液を CH_2Cl_2 で抽出すると、少なくとも5種の生成物（TLCにより）を含む250mg以下の物質が得られ、これを捨てる）。固体AをTLC（

シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:9$)で調べると、これは標記化合物に比べてはるかに極性の小さい単一化合物であることが認められる。固体BをTLCで調べると、主に極性の小さい固体A化合物と、標記化合物より極性の大きい化合物および少量の標記化合物を含有することが認められる。

1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン(DBU、120mg)を含有する乾燥ジメチルホルムアミド(120ml)中の固体A(3.15g)の懸濁液を攪拌下、 130° の浴で1.5時間加熱する。得られる溶液をTLCで調べると、初期化合物の消失が認められる。これを室温まで冷却する。分離した固体を濾過して単離し、少量のジメチルホルムアミドで洗い、乾燥して固体(C)1.6gを得る。この固体は CH_2Cl_2 、 CH_3OH 、EtOAcおよびアセトンに多少可溶する。TLC(シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:9$)において、標記化合物と出発化合物(固体A)間を移動し、均質である。母液と洗液をコンバイン

し、20ml以下に減圧濃縮し、10% HClで希釈する。分離した固体を濾過して単離し、水洗し、乾燥して1.5gの固体Dを得る。これをTLCで調べると、主に標記化合物と、標記化合物より極性の大きい2種の化合物の存在が認められる。固体Dと固体Bをコンバインし(7.0g以下)、EtOAc(200ml以下)に還流下で溶解する。この溶液をフラッシュクロマトグラフィーカラム(LPS-1シリカゲル)に適用し、カラムをEtOAcで溶離して、標記化合物を単離する(1.1g、1.2%)。EtOAc/ヘキサンより結晶化、次いで乾燥を行い、無色固体の均質(TLC)分析試料を得る(920mg、9.9%)。m.p. $194\sim 195^\circ$ (分解、ガス発生)、スペクトルデータに一致。

元素分析($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ として)

計算値: C70.29, H6.29, N10.93

実測値: C70.51, H6.29, N10.83

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(FX-270, DMSO- d_6):

δ 3.00 (s, 3H, -, H_{16})

4.27 (d, 2H, $J=\sim 7.0$, H_3)

7.48 (m, 10H, -, 芳香族H+NH)

9.38 (s, 1H, -, N-OH) ppm

実施例2

ヒドロキシメチルカルバミン酸・[1,1'-ビフェニル]-4-イルメチルエステルの製造:-

A. 4-ビフェニルメチル-4-ニトロフェニルカーボネート

15mlの乾燥ジクロロメタン中の4-ニトロフェニルクロロホルメート(1.4g、6.51ミリモル)およびトリエチルアミン(2.26ml、1.63ミリモル)の冷却(氷浴)および攪拌溶液に室温下、10mlの乾燥ジクロロメタン中の4-ビフェニルメタノール(1.0g、5.43ミリモル)の溶液を滴下する。滴下終了後、溶液を室温で3時間攪拌し、ジクロロメタン(100ml)で希釈し、5%塩酸で洗い、無水 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧蒸発する。残渣をシリカゲル(35g、Baker、60~200メッシュ)のカラム

に通し、ジクロロメタン/ヘキサン(4:1)で溶離して、1.5g(79.1%)の不純標記化合物を得る。 $^1\text{H-NMR}$ およびTLCによれば、該化合物は25~30%のビス(4-ビフェニルメチル)カーボネートを混入する。

B. ヒドロキシメチルカルバミン酸・[1,1'-ビフェニル]-4-イルメチルエステル

30mlの乾燥テトラヒドロフラン中の上記A化合物(1.4g、4.05ミリモル)、N-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(439mg、5.26ミリモル)およびトリエチルアミン(2.28mg、16.2ミリモル)の溶液を、室温で3.5時間攪拌する。得られる溶液を200mlのジクロロメタンで希釈し、10%炭酸カリウム溶液および5%塩酸で洗い、無水 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧蒸発する。残渣を4シリカゲルプレート(E.メルク、20 \times $\frac{2.0\text{cm}}{2.0\text{cm}}$)にてクロマトグラフィー(展開に酢酸エチル/ヘキサン=3:7使用)に付し、320mgの標記化合物を得る。エチルエーテル/ヘキサンより再結晶して、285mg(27.3

%)のTLC均質分析試料を得、これはマス、IR、 H^1 -NMRおよび C^{13} -NMRスペクトルデータに一致する。

元素分析($C_{15}H_{15}NO_3$ として)

計算値: C70.02、H5.88、N5.45

実測値: C70.24、H5.94、N5.27

標記化合物の H^1 -NMRスペクトル(CDCl₃, FX270):

δ 3.26 (s, 3H, H_{16})

5.23 (s, 2H, H_3)

6.70 (ブロード, N-OH)

7.50 (m, 10H, H_5+H_6 および

$H_9\sim H_{15}$)

実施例3

ヒドロキシメチルカルバモチオ酸・[1,1'-ビフェニル]-4-イル-メチルエステルの製造:-

A. 4-ビフェニルメタンチオール・酢酸エステル

4-ビフェニルメタノール(1部)、チオール酢酸(15部)、トリフェニルホスフィン(1.5

部)およびジエチルアザジカルボキシレート(1.5部)の溶液を、乾燥テトラヒドロフラン(15部)中で3時間還流する。次いで混合物を減圧蒸発し、残留油状物をクロマトグラフィーに付し、標記化合物を油状物で単離する。

B. 4-ビフェニルメタンチオール

乾燥Et₂O(10部)中の水素化リチウムアルミニウム(1部)の攪拌懸濁液に室温下、乾燥Et₂O(3部)中の4-ビフェニルメタンチオール・酢酸エステル(1部)の溶液を滴下する。混合物を周囲温度で1時間攪拌後、テトラヒドロフラン(6部)中の水(2部)の溶液を滴下し、混合物を周囲温度で30分間攪拌する。次いでこれをセライト(celite)床で濾過し、この間セライトを少量のEt₂Oで洗う。濾液および洗液をコンバインし、乾燥(無水MgSO₄)し、蒸発して標記化合物を得る。

C. 4-ビフェニルメチルチオ-4-ニトロフェニルカーボネート

4-ビフェニルメタンチオールと4-ニトロフ

実施例5

(ベンジルオキシ)メチルカルバミン酸・[1,1'-ビフェニル]-4-イル-メチルエステルの製造:-

無水酢酸を塩化ベンゾイルで置換する以外は、実施例4と同様にして標記化合物を得る。

実施例6

(メトキシ)メチルカルバミン酸・[1,1'-ビフェニル]-4-イル-メチルエステルの製造:-
乾燥ジメチルホルムアミド(10部)中のヒドロキシメチルカルバミン酸・[1,1'-ビフェニル]-4-イル-メチルエステル(1部)の溶液を、50%水素化ナトリウム/パラフィン(1.1部)と共に30分間攪拌する。次いで灰化メチル(3部)を加え、混合物を室温で24時間攪拌する。これを水希釈し、Et₂Oで抽出する。Et₂O抽出物を水洗し、乾燥(無水MgSO₄)し、蒸発し、残渣をクロマトグラフィーに付し、標記化合物を得る。

実施例7~24

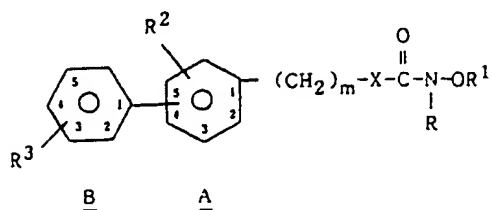
エニルクロロホルメートを実施例2Aと同様に反応させて、標記化合物を得る。
D. 4-ヒドロキシメチルカルバモチオ酸・[1,1'-ビフェニル]-4-イル-メチルエステル
4-ビフェニルメチルチオ-4-ニトロフェニルカーボネートとN-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を実施例2Bと同様に反応させて、標記化合物を得る。

実施例4

(アセチルオキシ)メチルカルバミン酸・[1,1'-ビフェニル]-4-イル-メチルエステルの製造:-

乾燥ピリジン(3ml)中のヒドロキシメチルカルバミン酸・[1,1'-ビフェニル]-4-イルメチルエステル(200mg)の溶液を、無水酢酸(0.3ml)と混和する。6時間後、混合物を氷希釈し、Et₂Oで抽出する。Et₂O抽出物を希HClで洗った後、希NaHCO₃溶液および水で洗い、乾燥(無水MgSO₄)し、蒸発して標記化合物を得る。

前記詳細な説明および実施例に記載の手順に従って、下記式で示される本発明化合物を製造することができる。



実施例	R ³ (位置)	フェニル環基Bの位置	R ² (位置)	m	X	R	R ¹
7.	H	<u>o</u>	H	1	O	CH ₃	H
8.	Cl(4)	<u>p</u>	H	2	NH	H	CH ₃
9.	CH ₃ (4)	<u>m</u>	Cl(4)	3	O	C ₆ H ₅	CH ₃ CO-
10.	C ₂ H ₅ (3)	<u>o</u>	CH ₃ (3)	4	NH	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CO-
11.	C ₂ H ₅ O(4)	<u>p</u>	C ₂ H ₅ (2)	3	O		H
12.	HONH-(4)	<u>m</u>	H	4	S		C ₆ H ₅
13.	CH ₃ NH-(2)	<u>o</u>	H	5	O	-CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂
14.	(C ₂ H ₅) ₂ N-(4)	<u>m</u>	H	6	NH	H	
15.	COOH(2)	<u>p</u>	CH ₃ (2)	7	S	C ₂ H ₅	H
16.	COOH(3)	<u>p</u>	C ₂ H ₅ (3)	5	NH	C ₆ H ₅	C ₄ H ₉

実施例	R ³ (位置)	フェニル環基Bの位置	R ² (位置)	m	X	R	R ¹
17.	Br(3)	<u>o</u>	C ₃ H ₇ (4)	6	S	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃
18.	F(2)	<u>m</u>	H	7	O	H	H
19.	H	<u>p</u>	H	6	S	H	C ₃ H ₇ CO-
20.	H	<u>m</u>	H	7	NH		C ₆ H ₅ CO-
21.	H	<u>p</u>	HONH-(2)	4	O		H
22.	H	<u>p</u>	C ₂ H ₅ NH-(3)	5	S	-C ₃ H ₇	CH ₃
23.	H	<u>m</u>	(CH ₃) ₂ N-(4)	6	O	H	H
24.	H	<u>o</u>	COOH(4)	2	NH	H	CH ₃

第1頁の続き

⑤Int.Cl.¹

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 31/27

A E D

C 07 C 127/15

6785-4H

C 12 N 155/02

7419-4H

C 12 N 9/99

7421-4B

⑦発明者

エリック・マイケル・
ゴードンアメリカ合衆国ニュージャージー、ベニングトン、レイニ
ング・アベニュー 126番